

解 説

長期疫学解析からわかること：麻しんの排除と排除維持

倉田 貴子、上林 大起

[要旨]

麻しんは、麻しんウイルスを原因とする熱性発しん性疾患であり、非常に伝播性が強い。ワクチン接種が十分に行われていない発展途上国では乳幼児死亡の原因となるウイルス感染症である。一方で、1970 年代に効果的なワクチンが開発されて以降、ワクチンで予防可能な疾患として世界保健機関(WHO)を中心に予防への取り組みが行われている。日本国内では麻しんワクチン定期接種の導入とサーベイランスの強化により、麻しん患者数は大きく減少し、2015 年に日本国内からの麻しん排除が WHO から承認された。しかし、麻しん排除達成以降も、海外での麻しん流行を受けて、日本国内でも大規模な麻しん流行が報告された。麻しん排除以降に報告される患者では、典型的な症状を見ない修飾麻しんの患者割合が増加していた。長期的な大阪府内の血清疫学および麻しん疫学調査の結果から、麻しん患者の減少によりワクチン接種後のブースター効果が得られないことから、ワクチン獲得免疫が減衰する Secondary vaccine failure (SVF)が修飾麻しん増加の原因であると考えられた。また、典型麻しんおよび修飾麻しん患者検体の詳細な解析からは、修飾麻しん患者からの感染伝播リスクが低い傾向にあることが示されており、今後は感染伝播リスクの違いを考慮したサーベイランスの検討が必要であると考えられた。

キーワード： 麻しん、麻しん排除、麻しん含有ワクチン、Secondary vaccine failure

はじめに

麻しんは、麻しんウイルスを原因とする熱性発しん性疾患であり、非常に伝播性が強い。麻しんウイルスは免疫細胞に感染するため感染後に生じる免疫不全状態からの合併症も多く、麻しんワクチン導入以前には、小児を中心に世界で年間 260 万人が麻しんにより死亡していたと推定されている¹⁾。しかし、1970 年代後半以降、予防に効果的なワクチンの開発・普及が進み、2000 年以降は世界保健機関(WHO)を中心とし、世界的な麻しん排除への取り組みが行われてきた。日本国内では、サーベイランス体制の確立と麻しん含有ワクチン(MCV)の接種強化により麻しん患者数が大きく減少し²⁾、2015 年に日本国内からの麻しん排除が WHO 西太平洋地域事務局(WPRO)により承認された³⁾。しかし、麻しん排除以降も日本国内では輸入症例に起因する麻しんの発生報告が続いており、2018～2019 年には麻しん排除達成以降最も大きい麻し

ん流行が報告された。麻しん排除達成以降、MCV 接種歴があり、臨床症状が比較的軽い修飾麻しん患者の割合が増加しており、麻しん排除後の流行制御には以前とは異なる課題が生じている⁴⁾。

そこで本稿では、1)麻しんの排除に関する日本国内の取り組み、2)大阪府内の麻しん疫学および血清疫学、3)修飾麻しん患者の特徴と感染伝播リスクについて報告する。

1)麻しん排除に関する日本国内の取り組み

麻しんの排除は、良好に機能するサーベイランスのもとにおいて、12ヶ月間以上、持続伝播をした麻しんウイルスがない状態と定義される⁵⁾。麻しん排除の承認には、良好なサーベイランスの存在とウイルスの遺伝子解析による分子疫学調査の存在下で、その地域における流行株とされた麻しんウイルスの伝播が最後の症例から少なくとも

36 ヶ月間、遮断され続けていることが求められる。これらを満たすために、日本国内では、サーベイランスの強化と麻しんウイルスの分子疫学解析、感染制御のためのワクチン接種推奨と抗体保有率の調査が継続的に実施されてきた^{2), 6)}。

麻しんのサーベイランスは 1981 年から開始され、全国の小児科定点に指定された医療機関から毎週麻しん患者数が報告された(定点サーベイランス)。2008 年からは麻しんに関する特定感染症予防指針の改訂に伴い、すべての医療機関が診断した麻しん症例を報告する全数サーベイランスに変更された。2010 年からは、すべての麻しん疑い症例について地方衛生研究所での実験室診断の実施が求められ、正確な麻しん患者数の把握につながっている²⁾。また、これらのサーベイランス体制のもと、検出された麻しんウイルスの遺伝子配列情報の収集が進み、分子疫学的解析により麻しんウイルスの国内土着株の消失が証明された。ワクチン接種に関しては、1978 年に 12 ヶ月から 72 ヶ月齢の小児を対象とした MCV の定期接種が開始され、2006 年に 1 歳児と 5～6 歳児を対象とした MCV 定期 2 回接種の導入、2008 年から 2012 年にかけて中学 1 年生と高校 3 年生を対象とした 3 期および 4 期接種が実施され、幅広い年代に予防接種の機会が与えられた²⁾。また、これらの予防接種の効果を検証するために、予防接種法に基づいて実施されている感染症流行予測調査事業により、都道府県における麻しん抗体保有状況の調査が継続的に実施されている^{2), 6)}。これらの観点から、大阪府内においても経年的なサーベイランス強化と麻しんの疫学および分子疫学、血清疫学データの蓄積が行われ、地域の麻しん対策に役立てられている。

2) 大阪府内の麻しん疫学および血清疫学

1 麻しん疫学および分子疫学

大阪府内の患者サーベイランスにおいて定点サーベイランス期間(1982～2007 年)では、1～4 歳の乳幼児を中心に 51,107 例(中央値 1,558 例/年)の麻しん症例が報告された。一方、全数サーベイランス期間(2008～2021 年)では、大阪府内のすべての医療機関において麻しん

と診断された症例 781 例(中央値 15 例/年)が報告された。患者の年齢層は、定点サーベイランス期間において乳幼児が中心であったが、全数サーベイランス期間では、2006 年の MCV 定期 2 回接種導入の影響を受けて大きな変化が見られ、20～30 歳代の成人が中心となった。また、全数サーベイランス期間において、麻しん排除前(2008～2014 年)と麻しん排除達成後(2015～2021 年)を比較すると、麻しん排除前は患者の 40.2%(223/555)は MCV 未接種の未成年(年齢中央値 10 歳)であったが、麻しん排除後は患者の 47.3%(107/226)が MCV 1 回(年齢中央値 29 歳)または 2 回(年齢中央値 23 歳)の接種歴を持つ成人であった。これに伴い、麻しん患者全体における修飾麻しん患者の割合も変化し、麻しん排除前の 10.1%(56/555)から排除後の 48.2%(109/226)へ大きく増加した⁴⁾。

麻しんの流行状況の把握と排除の認定には麻しんウイルスの遺伝子解析と分子疫学が重要であるが、大阪府内で検出された麻しんウイルス遺伝子型については 1997 年以降報告されるようになった。1997 年から 2021 年までに府内で報告された 398 株を用いた麻しんウイルス遺伝子型別領域(N 遺伝子部分領域)に基づく系統樹解析の結果、同定された遺伝子型は B3 38 株(9.5%)、D3 23 株(5.8%)、D4 3 株(0.8%)、D5 141 株(35.4%)、D8 130 株(32.7%)、D9 1 株(0.3%)、H1 57 株(14.3%)、A(ワクチン株)5 株(1.3%)であった。麻しん排除以前には、遺伝子型 D3 と D5 が主に検出されていたが、D3 は 2000 年以降、日本の土着株とされる D5 は 2008 年以降検出されていない。麻しん排除を達成した 2015 年以降は、海外からの持ち込み事例が増加したが、2017 年以降は遺伝子型 B3 と D8 のみが検出されている⁴⁾。麻しんウイルスの遺伝的多様性の減少は世界的にも同様の傾向にあり⁷⁾、これらの状況を補完するために、近年 WHO が推奨する遺伝的多様性の高い noncoding regions between the matrix (M) and fusion (F) genes (M/F-NCR)領域の解析⁸⁾が導入され、今後データを蓄積していくことで精度の高い分子疫学調査の実施が期待される。



図 麻しん排除維持サイクル

2 麻しん血清疫学解析

The WHO/UNICEF Joint Reporting Form on Immunization (JRF)から提供される日本国内のMCV接種率情報では、1978年10月に日本国内で開始されたMCV定期接種は1998年に接種率が95%を超え、2006年10月に開始された2期の接種率も2009年には90%を超えた。以降、MCV接種率は概ね1期95%、2期90%以上の高い割合を維持している⁴⁾。これらの高いMCV接種率を反映し、2003年から2020年までの調査期間に感染症流行予測調査事業で得られた大阪府内のボランティアにおける麻しん抗体保有率は2003年の88.7%から2011年には95.3%に上昇し、2020年まで継続的に95%程度の高い抗体保有率を維持していた^{4)、9)}。一方で、2003年から2020年までのゼラチン粒子凝集(PA)法による麻しん抗体価の比較研究では、大阪府内のボランティアの麻しん抗体価は2003年以降徐々に低下しており、MCV2回接種導入前(2003年から2006年)と麻しん排除後(2015年から2020年)を比較すると麻しんPA抗体価は中央値1,024から256へ有意に低下したことが示された。これらの知見から、大阪府内の麻しん抗体保有率は95%程度で維持されているものの、ワクチンで獲得した免疫自体は徐々に減衰し始めている可能性が示唆された⁹⁾。その疫学的背景には麻しん患者数の大きな減少があり、野生株によるブースター効果が得られず、ワクチン

ン獲得免疫が減衰しているため、SVFによる修飾麻しん患者の割合が増加していると考えられた。

3) 修飾麻しん患者の特徴と感染伝播リスク

修飾麻しん患者では、ワクチン接種歴がある者が多く、典型麻しん患者より臨床症状が軽い傾向があるが、その感染伝播リスクについてはこれまで十分に評価されていなかった。そのため、修飾麻しん患者と典型麻しん患者の臨床検体を用いてウイルス学的および血清学的比較解析を行った。

核酸検査で麻しんウイルスが検出された麻しん患者38名について、発症時の血液中の麻しんウイルス特異的IgG抗体の結合力(avidity)を基準に、SVF群(avidity 60%以上)とnaive群(avidity 60%未満または麻しんウイルス特異的IgG陰性)の2群に分け、患者のPBMC(末梢血単核球)および咽頭拭い液中のウイルスゲノム量をreal-time PCR法で測定し、麻しんウイルス特異的IgG抗体価との相関性を調べた。その結果、臨床検体中のウイルスゲノム量はSVF群でnaive群の約1/45(PBMC)および約1/100(咽頭拭い液)と有意に低く、ウイルスゲノム量は麻しんウイルス特異的IgG抗体価と負の相関を示した¹⁰⁾。これにより、SVFを伴う修飾麻しん患者では、感染後早期に誘導される麻しんウイルス特異的IgG抗体により血液中および咽頭での麻しんウイルスの増殖が抑制され

るため、感染伝播リスクは典型麻疹患者より低いことが示唆された。

大阪府内の疫学調査においても、SVFを呈する麻疹患者からの感染伝播はごく一部に限られており、麻疹ウイルスに対する抗体を持たない感受性者への感染が中心であった¹¹⁾。同様の傾向は海外の麻疹排除国でも報告されており、麻疹ウイルス感染拡大防止措置は、MCV未接種の感受性者に対して優先的な対応を実施することが推奨されている¹²⁾。これらの知見をもとに、今後は感染伝播リスクの違いを考慮したサーベイランスについて検討が必要であると考えられた。

最後に

2015年に達成した日本国内からの麻疹排除維持のために、MCV定期2回接種と疫学、血清疫学および分子疫学を踏まえた積極的なサーベイランスの継続が非常に重要である(図)。日本国内の麻疹患者数は、新型コロナウイルス流行時の海外との往来の制限により2020年以降大幅に減少したが、海外との往来が復活した2023年以降は徐々に増加している。海外では新型コロナウイルス流行下での麻疹ワクチン接種率低下により¹³⁾、世界的に麻疹アウトブレイクのリスクが増加していることが報告されており、今後も海外からの輸入麻疹が懸念される。麻疹はワクチンで予防できる疾患であり、感染リスクは2回のワクチン接種で大きく減少させることができる。今後もMCVの定期接種を積極的に実施する必要があるとともに、麻疹流行地域への渡航の際には、自身のワクチン接種歴の確認と必要に応じたMCV接種を実施されたい。

引用文献

- 1) World Health Organization. Measles fact sheet. 14 November 2024. Available from: (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles>).
- 2) Nakayama T. Vaccine chronicle in Japan: J Infect Chemother. 2013;19:787-798.
- 3) World Health Organization. Brunei Darussalam, Cambodia, Japan Verified as Achieving Measles Elimination (27 March 2015). Available from: <https://www.who.int/westernpacific/news/item/27-03-2015-brunei-darussalam-cambodia-japan-verified-as-achieving-measles-elimination>
- 4) Kurata T, Kaida Y, Kanbayashi D, Motomura K. Achieving measles elimination and emerging modified measles: Longitudinal measles epidemiology from 1982 to 2021 in Osaka Prefecture, Japan. Vaccine. 2024;42: 271-286.
- 5) World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific. Guidelines on verification of measles and rubella elimination in the Western Pacific Region. 2nd ed.. WHO Regional Office for the Western Pacific, 2019. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/331139>
- 6) Sunagawa T, Kobayashi Y, Takashima Y, Kamiya H, Shimada T, Nakashima, K. et al: Using Regular High-Quality Serosurveys to Identify and Close National Immunity Gaps—Measles and Rubella Elimination in Japan. Vaccines. 2024; 12: 939. Available from: <https://doi.org/10.3390/vaccines12080939>
- 7) Bankamp B, Kim G, Hart D, Beck A, Ben Mamou M, Penedos A. et al: Global Update on Measles Molecular Epidemiology. Vaccines. 2024; 12: 810. Available from: <https://doi.org/10.3390/vaccines12070810>
- 8) World Health Organization. The role of extended and whole genome sequencing for tracking transmission of measles and rubella viruses: report from the Global Measles and Rubella Laboratory Network meeting, 2017. Wkly Epidemiol Rec. 2018; 93: 55-59.
- 9) Kurata T, Miyama T, Kanbayashi D, Kaida Y, Aoyama I, Ikemori R et al: Increasing seroprevalence but waning herd immunity against measles after elimination: Longitudinal seroepidemiology of measles in Osaka Prefecture, Japan, 2003-2020. Vaccine. 2022; 40: 6581-6588.

- 10) Kurata T, Kanbayashi D, Komano J, Motomura K. Relationship between biochemical markers and measles viral load in patients with immunologically naive cases and secondary vaccine failure: LDH is one of the potential auxiliary indicators for secondary vaccine failure. *Microbiol Immunol*. 2021; 65:265-272.
- 11) Kurata T, Kanbayashi D, Egawa K, Kinoshita M, Yoshida H, Miyazono, M. et al: A measles outbreak from an index case with immunologically confirmed secondary vaccine failure. *Vaccine*. 2020; 38:1467-1475.
- 12) Tranter I, Smoll N, Lau CL, Williams D, Neucom D, Barnekow D, et al: Onward Virus Transmission after Measles Secondary Vaccination Failure. *Emerg Infect Dis*. 2024; 30: 1747-1754.
- 13) Minta AA, Ferrari M, Antoni S, Lambert B, Sayi TS, Hsu CH, et al: Progress Toward Measles Elimination — Worldwide, 2000-2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2024; 73: 1036-1042.
- 本稿は、令和6年8月24日「第4回かんさい感染症セミナー」で講演発表した内容を中心にまとめたものである。
- (地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究所
微生物部ウイルス課)

Lesson from Longitudinal Measles Epidemiology for Maintaining Measles Elimination

Takako Kurata, Daiki Kanbayashi

Division of Microbiology, Virology Section, Osaka Institute of Public Health

Keywords: Measles, Measles elimination, Measles vaccination, Secondary vaccine failure